



## Recenti pubblicazioni in ambito oncologico

Studi di sequenziamento del genoma hanno evidenziato come quella di TGF- $\beta$  sia la via di trasduzione del segnale più mutata nell'adenocarcinoma pancreatico.

Galunisertib (LY2157299) è una piccola molecola a somministrazione orale che inibisce il recettore di tipo 1 (R1) del TGF- $\beta$  e la via di segnale a valle. I dati clinici dell'impiego di galunisertib nell'adenocarcinoma pancreatico derivano, in particolare, dallo studio H9H-MC-JBAJ, condotto anche presso il Centro Ricerche Cliniche di Verona (CRC). Dai dati ricavati da tale studio si evince che l'impiego del farmaco inibitore di TGF- $\beta$  presenta un profilo di attività vantaggioso e un profilo di tossicità assolutamente maneggevole. L'analisi di biomarcatori derivata da tale studio ha evidenziato che il sottogruppo di pazienti che beneficia maggiormente del trattamento di combinazione di galunisertib+gemcitabina è quello con livelli più elevati di citochine coinvolte nel reclutamento dei macrofagi o delle cellule T regolatorie (MIP-1 $\alpha$ , FOXP3, IP-10).

L'impiego dell'inibitore di TGF- $\beta$  nel trattamento dell'adenocarcinoma pancreatico avanzato è stato testato anche in associazione all'immunoterapia mostrando un profilo di tossicità accettabile e un'attività anti-tumorale favorevole (H9H-MC-JBEG trial).

Il Centro Ricerche Cliniche ha svolto un ruolo importante nella definizione e gestione dei due studi clinici.

### [Galunisertib plus gemcitabine vs. gemcitabine for first-line treatment of patients with unresectable pancreatic cancer.](#)

**Melisi D**, Garcia-Carbonero R, Macarulla T, Pezet D, Deplanque G, Fuchs M, Trojan J, Oettle H, Kozloff M, Cleverly A, Smith C, Estrem ST, Gueorguieva I, Lahn MMF, Blunt A, Benhadji KA, Tabernero J. *Br J Cancer*. 2018 Nov;119(10):1208-1214. doi: 10.1038/s41416-018-0246-z. Epub 2018 Oct 15

### [Population pharmacokinetics and exposure-overall survival analysis of the transforming growth factor- \$\beta\$ inhibitor galunisertib in patients with pancreatic cancer.](#)

Gueorguieva I, Tabernero J, **Melisi D**, Macarulla T, Merz V, Waterhouse TH, Miles C, Lahn MM, Cleverly A, Benhadji KA. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019 Nov;84(5):1003-1015. doi: 10.1007/s00280-019-03931-1. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31482224

### [TGF \$\beta\$ receptor inhibitor galunisertib is linked to inflammation- and remodeling-related proteins in patients with pancreatic cancer.](#)

Melisi D, Garcia-Carbonero R, Macarulla T, Pezet D, Deplanque G, Fuchs M, Trojan J, Kozloff M, **Simionato F**, Cleverly A, Smith C, Wang S, Man M, Driscoll KE, Estrem ST, Lahn MMF, Benhadji KA, Tabernero J. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019 May;83(5):975-991. doi: 10.1007/s00280-019-03807-4. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30887178



## Centro Ricerche Cliniche di Verona

Circa il 50 per cento dei colangiocarcinomi intraepatici presentano almeno una mutazione genetica che ne guida la crescita e che può costituire il target di farmaci a bersaglio molecolare. Tra queste mutazioni, una tra le più rilevanti è quella del recettore del Fibroblast Growth Factor, detto anche FGFR-2 (presente in circa il 15 per cento dei pazienti). Il trattamento con un farmaco inibitore di FGFR, pemigatinib, ha dato risultati molto promettenti quale trattamento di II linea (INCB 54828-202) ed è in corso il trial randomizzato che valuta lo stesso trattamento anche nel setting di I linea (INCB 54828-302).

Il Centro Ricerche Cliniche riveste un importante ruolo nella conduzione di entrambi gli studi INCB 54828-202 e INCB 54828-302.

[Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study.](#)

Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, **Melisi D**, Al-Rajabi R, Paulson AS, Borad MJ, Gallinson D, Murphy AG, Oh DY, Dotan E, Catenacci DV, Van Cutsem E, Ji T, Lihou CF, Zhen H, Féliz L, Vogel A. *Lancet Oncol.* 2020 May;21(5):671-684. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30109-1. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32203698